

**SEKRETIONSANALYSE DES MAGENS NACH
SELEKTIVER PROXIMALER VAGOTOMIE MIT
PYLOROPLASTIK MIT STEIGENDEN DOSEN VON
15-LEUCIN-HUMANGASTRIN I.**

Jutta Solzer

1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551924_0065

AUS DER CHIRURGISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof.Dr. F.Holle

SEKRETIONSANALYSE DES MAGENS. NACH SELEKTIVER PROXIMALER
VAGOTOMIE MIT PYLOROPLASTIK MIT STEIGENDEN DOSEN VON
15-LEUCIN-HUMANGASTRIN I.



Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der Humanmedizin
verfaßt und

einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Jutta Solzer
aus
München

1974

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät München

Berichterstatter: Prof.Dr. F.Holle

Dekan: Prof.Dr. W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 5.11.1974



Inhaltsverzeichnis

- I. Einleitung
- II. Physiologie der Magensaftsekretion
 - 1. Histologie der Magenschleimhaut
 - 2. Die Phasen der Sekretion
 - A. Die vagale Phase
 - B. Die gastrische Phase
 - C. Die intestinale Phase
 - D. Inhibitoren der Sekretion
 - E. Synergismus zwischen nervalen und humoralen Stimuli bei der Magensaftsekretion
- III. Pathogenese des Ulcus Duodeni
- IV. Chirurgische Therapie des Ulcus Duodeni
- V. Magensaftanalyse
 - 1. Basalsekretion
 - 2. Sekretion nach Stimulation der Belegzellen
 - 3. Sekretion nach vagaler Stimulierung
- VI. Aufgabenstellung
 - 1. Material und Methode
 - 2. Ergebnisse und Auswertung
- VII. Diskussion
- VIII. Zusammenfassung
- IX. Literaturverzeichnis

I. Einleitung

1898 erschien in E.A. Schäfers "Text-Book of Physiology" ein Kapitel, verfaßt von J.S. Edkins mit dem Titel "Mechanism of Secretion of Gastric, Pancreatic and Intestinal Juices" (9). Darin tritt Edkins die Theorie, daß Peptone, Spaltprodukte der Nahrung, im Magen entstehen, dort absorbiert werden und das Epithel auf eine noch unbekannte Weise dazu bringen, Säure zu sezernieren. Er stützte sich dabei auf Untersuchungen von Heidenhain, der zeigen konnte, daß die Anwesenheit von Nahrungsstoffen und deren Absorption im Hauptmagen zu einer Säuresekretion im Pouch führt, von v. Mering, der die Absorption von Zuckern durch die Magenschleimhaut demonstrierte und von Chischin, der Peptone als Stimuli der Magensekretion beschrieb (9).

Bevor Sir Edkins 1905 mit seiner Gastrinhypothese an die Öffentlichkeit trat, kamen zwei Dinge hinzu, die seine Hormontheorie untermauern sollten. 1902 klärten Bayliss und Starling den Mechanismus der Pankreassekretion auf, ein vom Hormon Sekretin gesteuerter Vorgang, das bei Resorption von Nahrungsstoffen von der Darmmucosa ausgeschüttet wird. Aus eigenen histologischen Untersuchungen, die Edkins selber anstellte, ging hervor, daß der Pylorusregion eine besondere Rolle bei der Absorption zukommen müsse. Er deutet sie als den Ort, an dem die Absorption erfolgt (9).

Diese und viele andere Vorarbeiten waren nötig, bis

Edkins in Analogie zur Regulation der Pankreassekretion von einer möglichen hormonalen Steuerung der Magensäurefreisetzung sprechen konnte. Er postulierte im Jahre 1905, daß im Verlauf der Absorption eine Substanz freigesetzt wird, die in Blut oder Lymphe gelangt und die zur Säuresekretion befähigten Magenzellen stimuliert. Er nannte die hypothetische Substanz "Gastrin" (9).

Den direkten Nachweis für die Bedeutung der Pylorusdrüsenzzone erbrachte Walter Gross im Jahre 1906. Er konnte zeigen, daß das Pylorusgebiet die Bildungsstätte von Stimuli der Magensekretion ist. Seine Untersuchungen ergaben, daß die Einführung von Fleischextrakt in den Hauptmagen Säurebildung im Pavlov Pouch zur Folge hatte; es entstand jedoch keine Säure, wenn das Pylorusgebiet vom Hauptmagen abgetrennt wurde, da der Fleischextrakt dann nur noch mit der Belegzellzone in Kontakt kam (9).

Aber es sollte noch Jahre dauern, bis die Theorie von der hormonalen Steuerung der Magensekretion allgemeine Gültigkeit gewann. Dies lag zum Teil an der Schwierigkeit, die endogene Freisetzung des Hormons Gastrin zu demonstrieren, zum anderen daran, daß einige Wissenschaftler gefunden hatten, daß Histamin ein ausgezeichnetes Sekretionsstimulans ist, es im Körper weit verbreitet ist und auch auf der Pylorusschleimhaut vorkommt.

Es entstanden heftige Kontroversen über Existenz oder Nichtexistenz des Gastrins.

Auch Komarov (1938), dessen Annahme, es handle sich beim Gastrin ebenso wie im Falle des Sekretins um ein Polypeptid, gelang es auf Grund der noch unzureichenden Arbeitsmethoden nicht in jedem Fall einen reinen, auch nach intravenöser Injektion aktiven Gastrinextrakt zu gewinnen (9).

Erst Gregory und Tracy konnten im Jahre 1961 aus der Pylorusschleimhaut des Schweines das Hormon isolieren, seine Struktur aufklären und es auf synthetischem Wege herstellen (7).

Ihren Untersuchungen folgte im Jahre 1964 die Auffindung der Aminosäuresequenz des menschlichen Gastrins (15). Damit war der Ausgangspunkt für dessen Synthese geschaffen.

Heute ist es möglich, ein reines, physiologisch hochaktives Gastrin zu gewinnen, das gegenüber dem Nativprodukt keinerlei Wirkungsunterschiede aufweist, z.B. 15-Leucin-Humangastrin I von Wünsch (5).

II. Physiologie der Magensaftsekretion

1. Histologie der Magenschleimhaut

In der Magenschleimhaut lassen sich zwei anatomisch und funktionell verschiedene Schleimhautbezirke voneinander abgrenzen: das Fundusgebiet und das Pylorusgebiet.

In der Fundusgegend stehen die Magengrübchen dicht beisammen, sie sind dort eng und sehr tief. In der Pylorusgegend sind sie dagegen weniger zahlreich, dafür aber weit und doppelt so tief.

Die Gestaltung der foveolae gastricae kennzeichnet einen Unterschied zwischen der Schleimhaut im Fundus- und der im Pylorusteil des Magens. Der wesentliche Unterschied betrifft jedoch die Magendrüsen.

Die Fundusdrüsen sind lange, gerade gestreckte und verzweigte, in der Tunica propria der Fundusschleimhaut steckende Epithelschläuche, die mehrere Zellen enthalten: Haupt-, Beleg- und Nebenzellen.

Die Hauptzellen bilden die inaktive Vorstufe des Pepsins, das Pepsinogen, dessen Ausschüttung mit der der Salzsäure gekoppelt ist.

Sekretorische Vagusfasern ziehen zu den Belegzellen.

Diese sezernieren die Chlorionen für die Synthese der Salzsäure, die das Hauptsekret der Fundusdrüsen ausmacht, sowie den "intrinsic factor".

Die Nebenzellen sondern alkalischen Schleim ab, der unlöslich in Salzsäure ist und somit die Mucosa vor der Selbstverdauung bewahrt.

Die Pylorusdrüsen sind kürzer als die Fundusdrüsen, und im Gegensatz zu diesen, stark gewunden und aufgeknäuelte.

Ebenso wie die Nebenzellen produzieren sie Mucin, das wiederum die Aufgabe des Schleimhautschutzes

übernimmt. Die wesentliche Funktion des Pylorusgebietes liegt jedoch in der Bildung und Ausschüttung des Hormons Gastrin, das neben dem N. Vagus das wichtigste endogene Stimulans der Magensekretion darstellt, und über den Blutweg zu seinem Zielorgan, den Belegzellen, gelangt. Ursprungsort: Gastrinzellen der Antrummucosa.

2. Die Phasen der Sekretion

Magensekretion und -motilität werden von mehreren Faktoren gesteuert: nämlich direkt-vagalen Impulsen auf die Belegzellmasse, aktiver Bewegung des Antrums (Distension) und von dem auf der Antrummucosa herrschenden pH-Grad (Holle).

Der Sekretionsablauf läßt sich in drei Phasen gliedern:

- die vagale (=cephalische, psychische) Phase,
- die gastrische (=humorale, antrale) Phase,
- die intestinale Phase.

A. Die vagale Phase

Die Bedeutung des N. Vagus für diese Phase der Sekretion wurde zum ersten Mal 1890 von Pavlov und Schumov-Simanovski erkannt. Sie demonstrierten im Tierversuch, daß für die Säureentstehung nach Scheinfütterung intakte N. Vagi erforderlich sind (6).

Reizung der Sinnesorgane wie Riechen, Wahrnehmung und Schmecken von Speisen sowie auch psychische Ereignisse führen zur Erregungsausbreitung über die Afferenzen der Hirnnerven I, II, V und IX zur Hirnrinde und dorsalem Vagus Kern. Die Afferenzen verlaufen über Vagusfasern zum Magen. Deshalb ist die unversehrte Innervation Voraussetzung für die sekretorische Antwort.

Nach heutiger Auffassung sind die Angriffspunkte des Vagus in der cephalischen Phase die Belegzellzone des Fundus und die Antrumschleimhaut. Die Vagustätigkeit setzt sich aus drei Komponenten zusammen:

- a. vagale Sensibilisierung der Belegzellen
- b. vagale Stimulation der Belegzellen
- c. vagale Gastrinliberation in geringem Ausmaß

a. vagale Sensibilisierung der Belegzellen

Die vagalen Impulse, die die Belegzellen erreichen, sind von größter Bedeutung für die optimale Säuresekretion nach Gastrin- oder Histaminreiz.

Uvnäs (1942) vertrat die Ansicht von einem Synergismus zwischen Vagusimpulsen und Gastrin, auf Grund seiner Beobachtungen, daß bei antrektomierten Katzen nach Gabe unterschwelliger Gastrindosen die Säureproduktion ansteigt, wenn der Vagus elektrisch gereizt wird (6).

Cholinerge Erregung, hervorgerufen durch Vagusreizung oder cholinerge Substanzen steigert die Ansprechbarkeit der Belegzellen gegenüber Gastrin und Histamin (6).

Die Reduktion der Säurebildung durch Vagotomie kann erklärt werden durch die Eliminierung der tonischen Vagusimpulse, die unter normalen Bedingungen die Belegzellen gegenüber Gastrin und Histamin sensibilisieren (6).

Exogenes Gastrin vermag die Histaminwirkungen auf die Säuresekretion bei Hunden und Katzen zu potenzieren (Passaro, Gillespie und Grossman, 1969, Emas und Grossman, 6).

b. vagale Stimulation der Belegzellen

Uvnäs (1942) bewies in seinen Untersuchungen, daß durch den Ausfall des Gastrins nach Antrumresektion die Säureausschüttung unterbunden wird. Dies sprach für die Unerlaßlichkeit des Gastrinmechanismus bei der Stimulation der Belegzellen (6).

Babkin und Schachter (1944) konnten in ihren Arbeiten aber zeigen, daß bei antrektomierten Hunden auf elektrische Vagusreizung eine Säurebildung erfolgt (6).

Auch Pevsner und Grossman (1955) wiesen nach, daß vagusreizung allein für die Aktivierung der Belegzellen ausreichend ist: eine insulininduzierte

Hypoglykämie erzeugte bei antrektomierten Hunden hohe Sekretionswerte (6).

In Übereinstimmung zu Olbe fand Uvnäs (1966), daß nach Antrumresektion die Säureantwort nach submaximaler elektrischer Reizung des Vagus reduziert ist, ihren Ausgangswert aber durch Frequenzerhöhung (Steigerung des Vagustonus) oder durch Infusion unterschwelliger Gastrindosen wieder erreichen kann (6).

c. Gastrinliberation in geringem Ausmaß

Die früheren Mißerfolge bei den Versuchen die vagale Gastrinfreisetzung zu demonstrieren, konnten von Woodward, Lyon, Landor und Dragstedt (1954), von Uvnäs, Andersson, Elwin und Malm (1956) geklärt werden (6). Es gelang ihnen nachzuweisen, daß ein pH-Wert (pH unter 3,5) im Antrum die Gastrinfreisetzung hemmt. Diesem Faktum war bei der Durchführung früherer Versuche keine Rechnung getragen worden.

Die verschiedentlich diskutierte Möglichkeit einer direkten vagal-antralen Phase der Säuresekretion - ebenso die direkte Hemmung auf diesem Wege - ist nach den Untersuchungen von Holle und Mitarbeitern nicht wahrscheinlich (14).

B. Die gastrische Phase

Die gastrische Phase wird unterhalten von Stimuli, die auf die Magenmucosa selbst einwirken.

Sie wird durch cholinerge Reflexe vermittelt, die durch mechanische Stimulation (Distension) oder chemische Stoffe (pH-Wert) ausgelöst werden. Während die Reflexauslösung durch Distension an der Belegzell- und der Pyloruszone nachgewiesen wurde, ist die chemische Stimulierbarkeit nur in der Pyloruszone möglich (10).

Man unterscheidet kurze Reflexe, die vollständig in der Muskulatur des Magens liegen (Meißnerscher und Auerbachscher Plexus) und lange, in denen vagale Afferenzen und Efferenzen verlaufen. In der Fundusregion finden sich kurze und lange Reflexe, die die cholinerge Stimulation von Säure und Pepsin bildenden Drüsen verrichten; im Pylorusgebiet dagegen nur kurze, deren Wirkung eine Freisetzung von Gastrin ist (10).

Grossman (1961, 1962) gelang es nachzuweisen, daß auch mechanische Reizung im Fundusgebiet die Säureausschüttung zu stimulieren vermag. Daraus läßt sich entnehmen, daß in der gastrischen Phase die gleichen Stimuli wirksam sind, wie in der cephalischen, nämlich die gleichzeitige Einwirkung von Vagus und Gastrin auf die HCl-sezernierenden Drüsen (20).

Aus diesem Grunde sollte der Terminus "chemische

Phase" nicht mehr als Synonym für die gastrische Phase gebraucht werden.

Nach Holle sind die direkt-antralen Impulse motilitäts- und aciditätsgeregelt. Sie werden durch Mechano- und Chemorezeptoren registriert. Intensitätsänderungen bestimmen den Grad der Gastrinfreisetzung und damit die gastrische Sekretionsrate. So führt Anacidität im Antrum - ausgelöst z.B. durch Vagotomie - zu einer kompensatorischen Steigerung des Gastrinmechanismus. Ebenso bewirkt die erhöhte Distension eine Zunahme des Gastrinspiegels (Holle, 14).

C. Die intestinale Phase

Die Beobachtung, daß der Eintritt des Bolus in den Dünndarm eine anhaltende Magensaftsekretion verursachen kann, wurde bereits 1900 von Le Conte gemacht (8).

Pavlov (1910) erkannte das gleiche Phänomen, maß ihm aber nur geringe Bedeutung bei. Seine Schüler (Ivy und Mc Ilwain, 1923, 1924) hielten die vom Dünndarm ausgelöste Sekretion für eine psychische Stimulation (8).

Den ersten entscheidenden Beweis für die "intestinale Phase" lieferten Ivy, Lim und Mc Carthy (1925). Sie untersuchten Hunde, deren gesamter Magen in einen vagotomierten Pouch umgewandelt worden war und deren Ösophagus über eine Anastomose Ver-

bindung mit dem Duodenum hatte. Die langjährigen Untersuchungsergebnisse wurden wie folgt zusammengefaßt:

auf eine Scheinfütterung erfolgte keine Sekretion; nach einer normalen Mahlzeit wurde der Pouch für eine Stunde oder länger nicht stimuliert; es sei denn, die Nahrung war angedaut worden, dann trat die Sekretion rascher ein (8).

Gregory und Ivy (1941) bewiesen, daß ein humoraler Mechanismus in das Sekretionsgeschehen der intestinalen Phase einbezogen ist. Sie arbeiteten an Hunden, die wie folgt präpariert waren: transplantierte Fundus, restlicher Magen umgewandelt in einen Pouch und eine Anastomose zwischen Ösophagus und hinterem Abschnitt des Duodenums. Nach Fütterung der Hunde sezernierte nicht nur der Pouch, sondern auch das Transplantat (8).

Diese Untersuchungen ließen den Schluß zu, daß es sich bei dem sekretionsstimulierenden Faktor um ein Hormon handelt, vermutlich um das Entero-gastron (8).

D. Inhibitoren der Sekretion

Für die Magenphysiologie sind die Faktoren, die der Sekretionshemmung zugrunde liegen nicht minder bedeutungsvoll als die Säurestimulantien; denn eine Diskrepanz zwischen beiden Komponenten kann die Ausbildung pathologischer Schleimhautveränderungen begünstigen. Als Inhibitoren werden diskutiert:

direkte Säureeinwirkung auf das Antrum und ein hormonaler Faktor.

a. lokale Säurehemmwirkung

Kein Zweifel besteht heute mehr daran, daß die Gastrinfreisetzung bei Kontakt der Antrumschleimhaut mit Säure (pH-Wert 3,0 oder niedriger) gehemmt wird (Longhi, Greenlee, Bravo, Delgado und Dragstedt, 1957, 11).

Es handelt sich dabei um einen autoregulativen Mechanismus: Gastrin stimuliert die Säureproduktion, die auf diesen Reiz sezernierte Säure unterdrückt die weitere Freisetzung von Gastrin.

Nach den bisher vorliegenden Informationen muß man das Antrum als endokrines Organ auffassen, das wie jedes solche in einen Regelkreis eingeschaltet ist und innerhalb desselben als Triggerzone wirkt (Holle, 1968).

Die Tatsache, daß zumindest ein Teil der Sekretion endokrin gesteuert wird, macht den autoregulativen Mechanismus verständlich, der sämtliche endokrine Prozesse beherrscht.

Nach dem Beweis der Hemmwirkung der Säure bei Berührung der Pylorusdrüsenzzone erhob sich die Frage, ob die Freisetzung von Gastrin wirklich unterdrückt wird, oder Gastrin weiterhin ausgeschüttet wird, nur seine Wirkung auf das Zielorgan, die Belegzelle, ausbleibt.

Gillespie und Grossman (1962) konnten zeigen, daß die Verhinderung der Gastrinliberation das entscheidende Faktum für die Säuresuppression darstellt (11).

b. inhibitorischer Faktor

Thompson (1966), sowie einige andere Wissenschaftler, legten in einer Arbeit dar, daß durch die Gegenwart von Säure im Antrum jegliche Art von Stimuli der Magensekretion gehemmt werden. Er machte einen spezifischen Hemmfaktor für diese Art der Inhibition verantwortlich und nannte ihn "Antrochalone", um damit anzudeuten, daß diese Substanz fähig ist, alle Formen der Magensäuresekretion zu unterbinden (11).

c. andere Theorien

Weiterhin steht in der Diskussion, daß Säure in anderen Gebieten des Magens suppressiv tätig werden kann. Es gibt einen Beweis, daß hohe Säurekonzentrationen in der Belegzellzone die Tätigkeit der Belegzellen aufheben kann (11).

Ebenso soll extreme Distension des Magens eine Sekretionshemmung hervorrufen können (11).

E. Synergismus von nervalen und humoralen Stimuli bei der Magensaftsekretion

Die Zusammenwirkung von Gastrin und cholinерger Erregung (=Vagusreizung) auf die sezernierenden Fundusdrüsen hat eine Potenzierung der Sekretionsleistung zur Folge. Dies gilt für die cephalische und gastrische Phase der Sekretion (20).

Es gibt noch keine Möglichkeiten, die es zulassen genaue Aussagen über den Hergang des Stimulationsprozesses zu machen. Folglich ist noch ganz unklar, ob nervale Reizung und Gastrin direkt an der Funduszelle angreifen oder die Wirkung über eine Freisetzung von Histamin aus der Magenschleimhaut eintritt, ein Mechanismus, wie er an dem Magen der Ratte hatte bewiesen werden können (Code, 1965, 20).

Cholinerge Erregung der Säure bildenden Drüsen kann in Abwesenheit von Gastrin die Säureausschüttung stimulieren. Den Beweis dazu brachten Pevsner und Grossman (1955); sie injizierten Acetylcholin intraarteriell in das Gebiet der Funduszone und erkannten eine Säurebildung. Der gleiche Effekt trat ein nach Gabe hoher Insulindosen. Niedere Insulinmengen oder Vaguserregung durch Scheinfütterung erzeugten keine Säure oder nur eine unbedeutende Menge bei Fehlen von Gastrin (Olbe, 1964). Der Mechanismus, durch den hohe Insulindosen (=starke Hypoglykämie) die Säurebildung anregen, in Abwesenheit von Gastrin, ist bis heute unbekannt (20).

Folgende Fakten sollen unsere heutigen Vorstellungen von einer synergistischen Reaktion von Gastrin und Vagus erhärten:

Gregory und Tracy (1960), Gillespie und Grossman (1964) demonstrierten in ihren Versuchen, daß cholinerge Substanzen die Gastrin-induzierte Säuresekretion potenzieren können (20).

Grossman (1961) gelang es nachzuweisen, daß durch Distension der Fundusregion die auf Gastrinreiz sezernierte Säuremenge gesteigert werden kann (20).

Andersson (1966) konnte eine erhebliche Reduktion der sekretorischen Antwort auf Gastrin durch vagale Denervierung des sezernierenden Pouch erreichen.

Das gleiche Ergebnis wurde beim Menschen durch Vagotomie erzielt (Barabas, Payne, Johnston und Burns, 1966, 20).

Olbe (1964) wies nach, daß eine nach 10-minütiger Scheinfütterung nicht signifikante Säurebildung im antrektomierten Pavlov Pouch durch intravenöse Applikation unterschwelliger Gastrinmengen stark erhöht werden kann.

Geht man davon aus, daß 10 Minuten Scheinfütterung genügen, um die Vagi maximal zu erregen, beweist die erzielte Steigerung der Sekretion die sich potenzierende Wirkung von Gastrin und Vagus auf die Belegzellen. Schon $1/5$ der Gastrinschwellendosis ließ die Sekretion anwachsen. Die Gabe überschwelliger Gastrindosen zeigte keine potenzierende Wirkung mehr; zwar war ein Säureanstieg zu ver-

zeichnen, wobei es sich aber um den von den einzelnen Gastrinmengen selbst ausgelösten Betrag handelte.

Damit wurde deutlich, daß bei Überschreitung der Gastrinschwellendosis die potenzierende Wirkung in eine nurmehr additive übergeht (20).

Die Steuerung der Magensekretion ist nach den vorausgehenden Ausführungen ein recht komplizierter Vorgang, der auf einer Interrelation von Vagus und Gastrin basiert.

Beide Komponenten lassen sich in den Phasen der Magensekretion nicht voneinander abgrenzen, vielmehr wirken sie als Synergisten. Die klassische Phaseneinteilung läßt sich danach kaum aufrechterhalten; sie dient lediglich noch dem besseren Verständnis des Sekretionsvorganges.

Es ist die theoretische Bedeutung der SpV-Präparation, daß durch sie die cephalische Phase selektiv ausgeschaltet wird (Holle).

III. Pathogenese des Ulcus Duodeni

Das Ulcus entsteht durch ein Mißverhältnis von stimulierenden und hemmenden Impulsen auf die Magenfunktionen, anders gesagt: durch eine Störung von Sekretion und Motilität (Holle).

Das physiologische Gleichgewicht zwischen aggressiven und defensiven Faktoren der Magenschleimhaut ist gestört. Eine Verstärkung der aggressiven oder eine Verminderung der defensiven Mechanismen durch Änderung einzelner oder mehrerer

Komponenten verursacht eine Erhöhung des Ulcus-potentials. Zu den Aggressivmechanismen zählen Salzsäure- und Pepsinsekretion, nervöse und humorale Stimuli, Belegzellhyperplasie und Schleimhautschädigungen; Schleim, intaktes Epithel, lokale Durchblutung und funktionstüchtige Autoregulativprozesse werden zu den Defensivmechanismen gerechnet.

Dragstedt (1956) bewies, daß im Vordergrund des Geschehens die Einwirkung des Salzsäure-Pepsin-gemisches steht, welches beim Ulcusträger im Übermaß und zur Unzeit sezerniert und im Falle des Ulcus duodeni den Magen zu rasch verläßt. Damit wurde die Ansicht von Schwartz (1910) "Ohne Säure kein Ulcus" bestätigt.

Die Hauptursache des Ulcus duodeni liegt in einer Hypersekretion des Magensaftes (3-30fach höher) während der nächtlichen Sekretionsphase, die allein vom Vagustonus bestimmt wird. In Vagotomieversuchen zeigte Dragstedt, daß diese Mehrproduktion nerval-cephalischen Ursprungs ist und direkt über die zum proximalen Magenabschnitt ziehenden Vagusfasern vermittelt wird (Holle).

Vagusüberfunktion hat Hypersekretion, Hyperacidität und Hypermotilität zur Folge. Übermäßig saurer Mageninhalt wird zu schnell und bevor eine ausreichende Pufferung stattfinden konnte in das Duodenum entleert. Diesem ständigen Ansturm hyper-aciden Magensafts ist die Duodenalschleimhaut nicht gewachsen, sie verliert ihre Widerstands-

kraft, es kommt zum Ulcus duodeni (Holle).

Säuremenge und Acidität sind außerdem von der Zahl der Belegzellen, die von Vagus und Gastrin zur Sekretion angeregt werden, abhängig.

Shay beschrieb, daß im Magen normalerweise 0,98 Milliarden Belegzellen vorhanden sind. Die absolute Zahl ist allerdings großen individuellen Schwankungen unterworfen (4).

Myren und Semb (18) fanden eine Belegzellzahl von 40 pro $0,00056 \text{ mm}^2$ Oberfläche.

In beiden Untersuchungen wird die enge Korrelation zwischen Belegzellmasse und Säuremenge deutlich.

Folglich kommen für die Ulcuse Entstehung Vagusüberfunktion und eine gesteigerte Belegzellmasse in Betracht, die wiederum durch erhöhten Vagustonus verursacht wird.

IV. Chirurgische Therapie des Ulcus duodeni

Die moderne Therapie des Ulcus duodeni beruht auf den Erkenntnissen aus der Physiologie des Sekretionsvorganges. Ihre vorherrschenden Prinzipien sind die Sekretdepression durch Einschränkung der Funktion der Belegzellen, die Erhaltung der Magenmotilität und eine Normalisierung der Passageverhältnisse.

Verschiedene Operationsmethoden sind entwickelt worden. Aber weder der Resektionstechnik, deren Ziel die Verkleinerung der Belegzellzone war, noch der Vagotomie allein in Form der trunkulären oder selektiven, die die N. Vagi außer Funktion setzte, war dauerhafter Erfolg beschieden.

Holle (1964) arbeitete das System der "form- und funktionsgerechten Operationen" aus, das aus einer Kombination von selektiv proximaler Vagotomie mit Pyloroplastik oder Minimalresektion (10-20%) besteht. Die Grundlagen für diese Methode fand Holle durch Untersuchungen an Fundektomierten (seit 1954). Seit 1964 findet diese Operation, deren Technik nur noch in Details geändert wurde, bei allen Formen von Gastro-Duodenalulcus klinische Anwendung.

Die Grundlagen des Systems der "form- und funktionsgerechten Operationen" sind die Korrektur der Formveränderungen und die Korrektur der Funktionsstörungen.

Um die Formveränderungen zu beseitigen, wird das Ulcus entfernt - wenn möglich durch Excision - andernfalls muß eine partielle Resektion erfolgen (10-20%); durch Pyloroplastik werden normale Passage- und Entleerungsbedingungen wiederhergestellt.

Zur Korrektur der Funktionsstörungen wird eine selektiv proximale Vagotomie durchgeführt, die Hyperacidität und Hypersekretion beseitigen soll. Anomale Gastrinfreisetzung wird durch eine Drainageoperation verhindert.

Das Standardverfahren für die chirurgische Therapie des Ulcus duodeni ist die selektiv proximale Vagotomie + Ulcusexcision + Pyloroplastik:

die ventralen und dorsalen Ri. gastrici zum Fundus-Corpus-Gebiet werden ganz exakt entfernt, was eine Eliminierung der direkt-vagalen Impulse bedeutet; die vagalen Antrumäste, sowie die Fasern zu Leber und Pankreas bleiben erhalten, Stenosen werden durch Pyloroplastik beseitigt. Trotz Schonung der vagalen Antrumäste kann die erhöhte Basalsekretion bei Ulcus duodeni-Patienten auf subnormale Werte gesenkt werden. Wenn die Acidität nicht zuverlässig unter Werte von 1,0 mEq/h im Nüchternzustand gebracht werden kann, können nach der Operation noch Ulcusschmerzen vorhanden sein und das Ulcus andauern (Holle).

Die vagale Antruminnervation in Verbindung mit Pyloroplastik zum Zweck der Entleerungsnormalisierung erhält die Motorik des Magens und beläßt eine reaktive Säurebildung auf nutritive Reize in der gastrischen Phase, während die cholinerg vermittelte Säurestimulation in der cephalischen Phase eliminiert wird.

V. Magensaftanalyse

Neben der Röntgenkontrastdarstellung und der endoskopischen Untersuchung des Magens ist die Beurteilung der Magensaftsekretion zu einer der wichtigsten Methoden in der Diagnostik und Behandlung von Magendarmerkrankungen - speziell

des Gastro-Duodenal-Ulcus - geworden.

Die von Henning und Norpoth (1933) gewonnenen Erkenntnisse über die Nüchternsekretion bei Ulcuspatienten und Normalpersonen wurden von Dragstedt weiter ausgearbeitet. Seine Theorie von einer Vagushyperfunktion bei Ulcus duodeni führte zur Wiederaufnahme der Vagotomie in die Ulcuschirurgie.

Immer wieder versuchte man in der Folgezeit, die Wahl des Operationsverfahrens an den Sekretionswerten zu orientieren. Aber erst nach der Einführung des maximalen Sekretionsreizes mit Histamin (Kay, 1953) konnte man exakte Aussagen über die Sekretionsfähigkeit des Magens machen und vergleichende Untersuchungen anstellen. Die heute gebräuchlichen Stimuli geben durch maximale Reizung der Belegzellen eine genaue Antwort auf die insgesamt vorhandene Sekretionskapazität und die Belegzellmasse des Magens (22).

Die moderne quantitative Sekretionsanalyse des Magens erfaßt die Sekretionsfähigkeit des Magens im nüchternen Zustand und nach maximaler Stimulation. Neben dem Magensaftvolumen müssen Säurekonzentration, Säuremenge und der pH-Wert bestimmt werden.

1. Basalsekretion (=Nüchternsekretion)

Sie wird unter Ruhebedingungen gemessen und orientiert über die Intensität der endogenen Stimuli, Vagus und Gastrin. Ausschlaggebend für ihre Größe

ist allein der Vagustonus; daneben spielen auch psychische Einflüsse eine entscheidende Rolle. Die Basalsekretion wird bestimmt entweder im 12-Stunden-Nachtsekretionstest, der wegen technischer Schwierigkeiten in der Praxis nur noch bei Verdacht auf Zollinger-Ellison-Syndrom durchgeführt wird, oder aus einer 1-Stunden Messung der Nüchternsekretion. Diese 1-Stunden-Aspiration gibt zuverlässige Informationen über die cephalische Sekretionsphase. An diese Prüfung schließt sich die Bestimmung der maximal stimulierten Sekretionsmenge an.

2. Sekretion nach Stimulation der Belegzellen

Die von der Schleimhaut gebildete Säure ist abhängig von der Zahl der Belegzellen. 1,0 mVal Säure soll von 50 Millionen Zellen sezerniert werden. Gemessen wird die HCl-Ausscheidung nach maximalem Reiz. Es stehen eine Reihe von parenteralen Substanzen zur Verfügung, die entweder direkt oder unter Vermittlung von Histamin anregend auf die Parietalzellen wirken.

In Betracht kommen Histamin und analoge Substanzen, Gastrin und dessen Analoge.

Die Stimulation mit Gastrin, dem physiologischen Hormon aus der Antrumschleimhaut, steht am Ende der Reihe der entwickelten gastrinanalogen Oligopeptide.

Die adäquate Dosis für einen maximalen Reiz bei s.c. oder i.m. Injektion wird für Gastrin mit 0,002 mg/kg K.G. angegeben, für das synthetische

Pentagastrin mit 0,006 mg/kg K.G. (Makhlouf, Wormsley, 1966, 22).

Bei Verwendung von Gastrin erfolgt der Wirkungseintritt rasch, jedoch läßt die Sekretionsleistung bald nach.

3. Sekretion nach vagaler Stimulierung (Insulintest)

Hollander (1946) entdeckte, daß eine Hypoglykämie nach Verabreichung von Insulin über eine Stimulation des Vagus zu einer Steigerung der Säuresekretion der Magenschleimhaut führt. Diese Vagusreizung stellt sich ein, wenn der Blutzucker den Ausgangswert um mindestens 30% unterschritten hat. Um brauchbare Ergebnisse zu erlangen, muß der Blutzucker unter 30 mg% absinken. Dazu ist eine Insulingabe von 0,15 IE/kg K.G. nötig. Die Testergebnisse lassen den Vaguseinfluß auf die Säuresekretion erkennen.

Der Zweck dieses Testes, der vor allem bei Patienten nach Vagotomie durchgeführt wird, liegt in der Möglichkeit, anhand der Ergebnisse die Vollständigkeit dieses Eingriffes beurteilen zu können (die Acidität muß postoperativ zuverlässig unter Werte von 1,0 mEq/h im Nüchternzustand gebracht werden, sonst besteht die Gefahr eines Ulcusrecidivs, Holle).

VI. Aufgabenstellung

Die vorliegende Arbeit sollte darüber Aufschluß geben, ob nach selektiv proximaler Vagotomie die Säuresekretion zu steigern ist, wenn die präoperativ maximal wirksame Gastrindosis von 0,002 mg/kg K.G./h bis auf 0,008 mg/kg/h kontinuierlich erhöht wird.

In einer Studie von Konz, Holle, Wunsch, Kissler und Leimer (1971, 15) wurden ähnliche Versuche mit einem synthetischen Gastrin, 15-Leucin-Humangastrin I, das nach dem Syntheseweg von Wunsch und Deimer (1970, 5) hergestellt wurde, aufgezeigt.

Drei Kollektive von je 10 Patienten mit Ulcus duodeni erhielten eine i.v. Dauerstimulation mit 15-Leucin-Humangastrin I. Die erste Gruppe erhielt 0,001 mg/kg/h, die zweite 0,002 mg/kg/h und die dritte 0,003 mg/kg/h der Substanz infundiert. Das Ergebnis lieferte keine signifikanten Unterschiede in der Säuresekretion (Vergleich des stündlichen MAO) nach den drei verschiedenen Dosierungen. Die kleinste Einzelgabe (0,001 mg/kg/h) erzielte bereits eine ebenso hohe Wirkung auf die Sekretion wie die doppelte oder dreifache Dosis (Konz u. Mitarb.).

In der vorliegenden Arbeit wird jeweils einem Patienten nach selektiv proximaler Vagotomie wegen Ulcus duodeni eine steigende Menge Gastrin verabreicht und das Sekretionsgeschehen beobachtet.

1. Material und Methode

Für die Versuchsreihe wurde das von Wünsch und Deimer (1970) synthetisierte 15-Leucin-Humangastrin I verwendet.

Vom physiologischen Humangastrin unterscheidet es sich lediglich in Position 15, durch die Einführung von Leucin anstelle des Methioninrestes (s. Abb. 1). Die physiologische Wirkung des Gastrins ist allein an die C-terminale Tetrapeptidsequenz Trp-Met-Asp-Phe-NH₂ gebunden, die das biologisch aktive Zentrum verkörpert und sämtliche Wirkungen des Gesamtmoleküls in sich vereint. Änderungen innerhalb dieser Gruppierung führen zur Inaktivierung des Hormons. Lediglich der Austausch des Methionin-Restes in Position 15 durch Leucin, wie bei dem neuen Syntheseprodukt, hat keinen andersartigen physiologischen Effekt.

Abb. 1:

Menschliches Gastrin I

Pyr - Gly - Pro - Trp - Leu - (Glu)₅ - Ala
Tyr - Gly - Trp - Met - Asp - Phe - NH₂

15-Leucin-Humangastrin I

Pyr - Gly - Pro - Trp - Leu - (Glu)₅ - Ala
Tyr - Gly - Trp - Leu - Asp - Phe - NH₂

Die Nebenwirkungen von Leucin-15-Humangastrin I wurden von Bastardhunden getestet. Es waren keine

pathologischen Reaktionen nachweisbar. Freiwillige Versuchspersonen gaben nach subkutaner und intramuskulärer Injektion lokale Schmerzempfindungen an, es stellten sich jedoch keine Allgemeinreaktionen ein. Die intravenöse Gabe wurde von allen Probanden gut vertragen. Bei etwa der Hälfte trat kurz nach der Injektion ein kurz dauerndes Druckgefühl im Oberbauch auf. Kreislaufkontrollen ergaben keine Abweichungen von den Normalwerten. Leucin-15-Humangastrin I sollte deshalb ausschließlich intravenös appliziert werden. Nebenwirkungen werden damit ausgeschlossen (15).

Untersucht wurden 12 Patienten, ausschließlich Männer, bei denen 1 bis $1\frac{1}{2}$ Jahre zuvor auf Grund eines Ulcus duodeni eine selektiv proximale Vagotomie durchgeführt worden war. Das Gewicht der Patienten lag zwischen 64 und 92 kg. Der jüngste Patient war 24 Jahre, der älteste 66 Jahre alt. 10 der 12 Patienten waren seit der Operation völlig beschwerdefrei; 2 klagten über Völlegefühl und Aufstoßen nach den Mahlzeiten, jedoch nur bei Genuß schwer verdaulicher Speisen.

An 7 Patienten war die Vollständigkeit der Vagotomie durch den Insulintest überprüft worden.

Die Untersuchung wurde am Morgen durchgeführt. Die Patienten, die seit mindestens 12 Stunden nüchtern waren, waren angewiesen worden - falls zutreffend - cholinerge Medikamente, da sie Einfluß auf den Sekretionsablauf nehmen, 24 Stunden zuvor abzusetzen.

Vor Beginn des Testes wurde das Gewicht der Patienten ermittelt. Dann legten wir dem sitzenden Patienten eine Sonde (Duodenalsonde Levin Nr. 12) etwa 50-55 cm tief. Wir führten sie durch den Mund ein, was die meisten Patienten im Gegensatz zur Einführung durch die Nase als angenehmer empfanden. Dann wurde der Patient gebeten, die Rücken- oder, wenn möglich die linke Seitenlage einzunehmen. Wir hielten die Patienten an, nicht den Speichel zu schlucken, da er hohe Pufferkapazität besitzt und infolgedessen das Sekretionsergebnis verfälschen kann.

Das Magensekret gewannen wir nicht manuell; wir hatten eine Vakuumpumpe (Medap) zur Verfügung, die mit einem Sog von 0,5 - 1,0 m H₂O (so war die Einstellung gewählt) arbeitete. Die Duodenalsonde war mit einem Erlenmeyer-Kolben verbunden, dieser über einen Verbindungsschlauch an die Pumpe angeschlossen, so daß während der Laufzeit der Pumpe ständig Magensaft in den Kolben einlaufen konnte. Das Volumen wurde sofort ermittelt und die Werte in einem Versuchsprotokoll festgehalten.

Die Stimulationslösung wurde wie folgt vorbereitet: das von uns benutzte Leucin-15-Humangastrin I war als Trockensubstanz zu je 1,0 mg unter sterilen Bedingungen in Glasampullen abgefüllt, verschlossen und bei 0°C aufbewahrt worden. Der Inhalt einer Glasampulle, also 1,0 mg Gastrin, wurde in 10,0 ml aqua bidest. gelöst.

Die Stimulation wurde als intravenöse Dauerstimulation durchgeführt. Wir verwendeten einen Perfusor, der so eingestellt war, daß die in das

Gerät eingelegten Plastikspritzen (ICI) genau 5,0 ml Flüssigkeit in 30 Minuten transportierten.

Jeder von uns getestete Patient erhielt in der ersten 1/2 Stunde 0,001 mg Gastrin/kg K.G., in der zweiten 1/2 Stunde 0,002 mg/kg, in der dritten 1/2 Stunde 0,003 mg/kg und in der vierten 1/2 Stunde 0,004 mg/kg.

Für eine 70 kg-Person bedeutet dies:

0,07 mg; 0,14 mg; 0,21 mg; 0,28 mg.

Ausgedrückt in ml (1,0 mg Gastrin wurde in 10,0 ml aq.bidest. gelöst) sind dies:

0,7 ml; 1,4 ml; 2,1 ml; 2,8 ml.

Die Differenz zu 5,0 ml (Perfusoreinstellung für 1/2 Stunde) ergänzten wir mit physiologischer Kochsalzlösung, so daß wir erhielten als Stimulationslösung für eine 70 kg-Person:

1. 1/2 Std. (Spritze I) 0,7 ml Gastrin; 4,3 ml NaCl
2. 1/2 Std. (Spritze II) 1,4 ml Gastrin; 3,6 ml NaCl
3. 1/2 Std. (Spritze III) 2,1 ml Gastrin; 2,9 ml NaCl
4. 1/2 Std. (Spritze IV) 2,8 ml Gastrin; 2,2 ml NaCl

Das während der Nacht gebildete Nüchternsekret wurde 10 Minuten lang abgesaugt und gemessen.

Darauf folgte die Ermittlung der spontan sezernierten Säure (=Basalsekretion) in 3 mal 10-Minuten-Portionen. Fünf Minuten vor Ablauf der letzten Fraktion legten wir unseren Patienten eine Kanüle in die meist linke Cubitalvene und verbanden sie über einen dünnen Polyäthylenschlauch mit Spritze I im bereitgestellten Perfusor.

Sofort nach Entnahme der letzten 10-Minuten-Fraktion der Basalsekretion wurde die stimulierte

Sekretion in 3 mal 10-Minuten-Portionen bestimmt; die stimulierte Sekretion der ersten 1/2 Stunde (Spritze I), danach die der zweiten 1/2 Stunde (Spritze II), der dritten 1/2 Stunde (Spritze III) und die der vierten 1/2 Stunde (Spritze IV), jeweils in 10-Minuten-Portionen.

Folgende für die quantitative Sekretionsanalyse relevanten Bestimmungen wurden angestellt:

Volumenmessung pro 10-Minuten-Fraktion (im Meßzylinder), pH-Wert und Säuremenge.

Anhand des pH-Wertes, der elektrometrisch ermittelt wurde, wurde die Säuremenge (in mEq) aus der Tabelle nach Moore abgelesen und auf die 10-Minuten-Volumina berechnet (mEq/10-Minuten-Fraktion).

2. Ergebnisse und Auswertung

Abb. 2 zeigt die Gastrin-Dosis-Wirkungskurve. Bei den aufgetragenen 10-Minuten-Werten handelt es sich um Mittelwerte aus dem 12 Patienten umfassenden Kollektiv.

Während der Gabe von 0,001 mg Gastrin/kg Körpergewicht und 0,002 mg Gastrin/kg K.G. steigt die Säureausschüttung stark an. Auch die Verabreichung von 0,003 mg Gastrin läßt noch einen deutlichen Anstieg erkennen, während bei der 30-Minuten-Stimulation mit 0,004 mg Gastrin ein weiteres Anwachsen der Sekretion kaum noch zu bemerken ist.

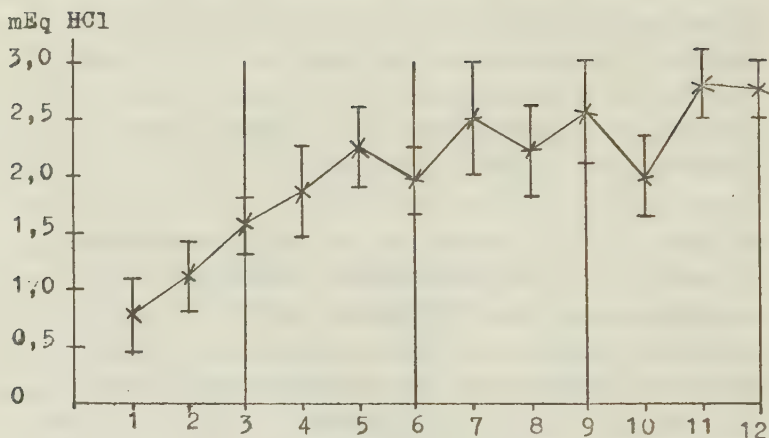


Abb. 2: Gastrin-Dosis-Wirkungskurve

0-12 stimulierte 10-Minuten-Perioden

0- 3 0,001 mg Gastrin/kg K.G.

3- 6 0,002 mg Gastrin/kg K.G.

6- 9 0,003 mg Gastrin/kg K.G.

9-12 0,004 mg Gastrin/kg K.G.

Bei unserem Versuch interessieren weniger die 10-Minuten-Werte als vielmehr die während des halbstündlichen Sekretionsreizes bei steigender Gastrindosis insgesamt sezernierte Säure. Dies vermittelt Abb. 3.

Abb. 3 ist eine graphische Darstellung der gastrin-induzierten 30-Minuten-Säureproduktion. Der Berechnung sind wiederum die Mittelwerte des Patientenkollektivs zugrunde gelegt. Die Säuremenge,

die in den ersten 30 Minuten des Versuchs durch Stimulation mit 0,001 mg Gastrin erzielt worden ist, dient als Ausgangs- bzw. Bezugspunkt (0,001 mg Gastrin pro $\frac{1}{2}$ h entspricht 0,002 mg Gastrin pro 1 h; 0,002 mg Gastrin/h werden in der Literatur als die adäquate Dosis für die Auslösung des maximalen Reizes beschrieben) für die Auswertung der erreichten Sekretion mit 0,002 mg Gastrin (30.-60. Min.), mit 0,003 mg Gastrin (60.-90. Min.) und mit 0,004 mg Gastrin (90.-120.Min.). Dies ist in der folgenden Tabelle zu berücksichtigen (Tabelle I).

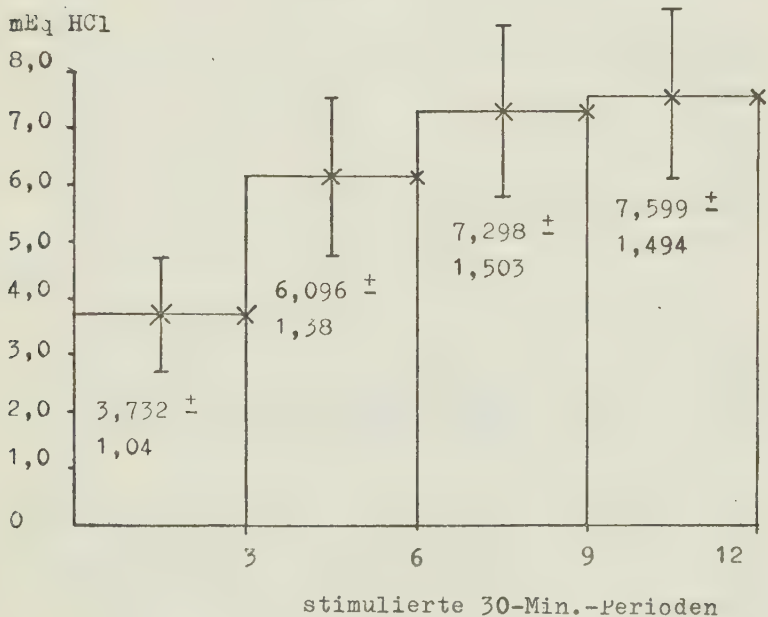


Abb. 3: halbstündlich sezernierte Säure

Tabelle I: Ergebnisse der stimulierten Sekretion
(Mittelwerte)

Zeit (Min.)	Gastrin mg/kg	Säure (mEq) + Varianz	Anstieg der Säure in %	p
0- 30	0,001	3,732 $\pm$ 1,040	-----	----
30- 60	0,002	6,096 $\pm$ 1,380	63,336	0,09
60- 90	0,003	7,298 $\pm$ 1,503	95,532	0,03
90-120	0,004	7,599 $\pm$ 1,494	103,592	0,02

Tabelle I unterstreicht den aus der Gastrin-Dosis-Wirkungskurve gewonnenen Eindruck vom Sekretionsablauf. Die auf Gastrinreiz gebildete Säure steigt bei Stimulation mit 0,004 mg Gastrin bis auf 103,592 % bezogen auf den Ausgangswert an. Ebenso deutlich wird diese Steigerung bei Vergleich der Signifikanz p. Es ergibt sich in jedem Fall eine signifikante Steigerung. Die Signifikanzprüfung wurde mit dem Student-T-Test durchgeführt (3).

Die Aussage, daß Erhöhen der Gastrindosis einen signifikanten Anstieg der Sekretion zur Folge hat, soll durch zwei Einzelbeispiele ergänzt werden.

Abb. 4 und Abb. 5 zeigen die Gastrin-Dosis-Wirkungskurve bzw. die graphische Darstellung der 30-Minuten-Sekretion eines 66-jährigen Patienten, dessen Körpergewicht 66 kg betrug. In Tabelle II sind die statistischen Daten festgehalten.

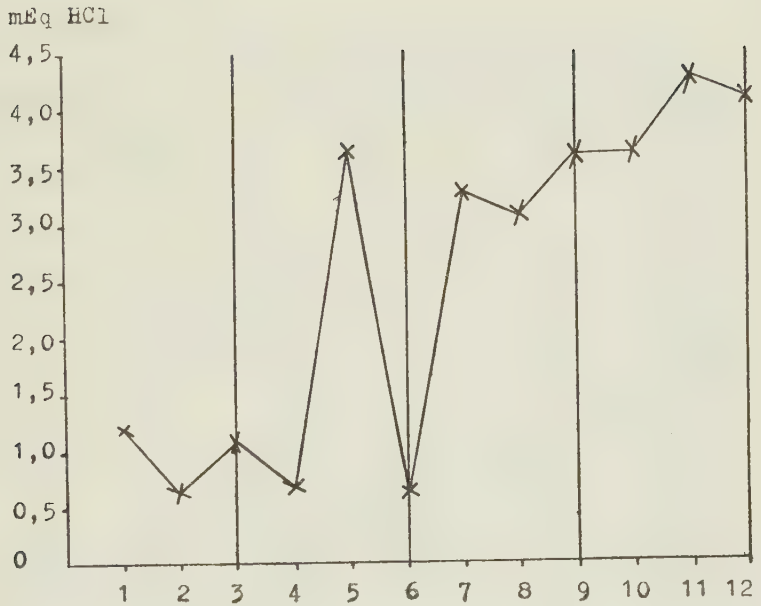


Abb. 4: Gastrin-Dosis-Wirkungskurve

0-12 stimulierte 10-Minuten-Perioden

0- 3 0,001 mg Gastrin/kg K.G.

3- 6 0,002 mg Gastrin/kg K.G.

6- 9 0,003 mg Gastrin/kg K.G.

9-12 0,004 mg Gastrin/kg K.G.

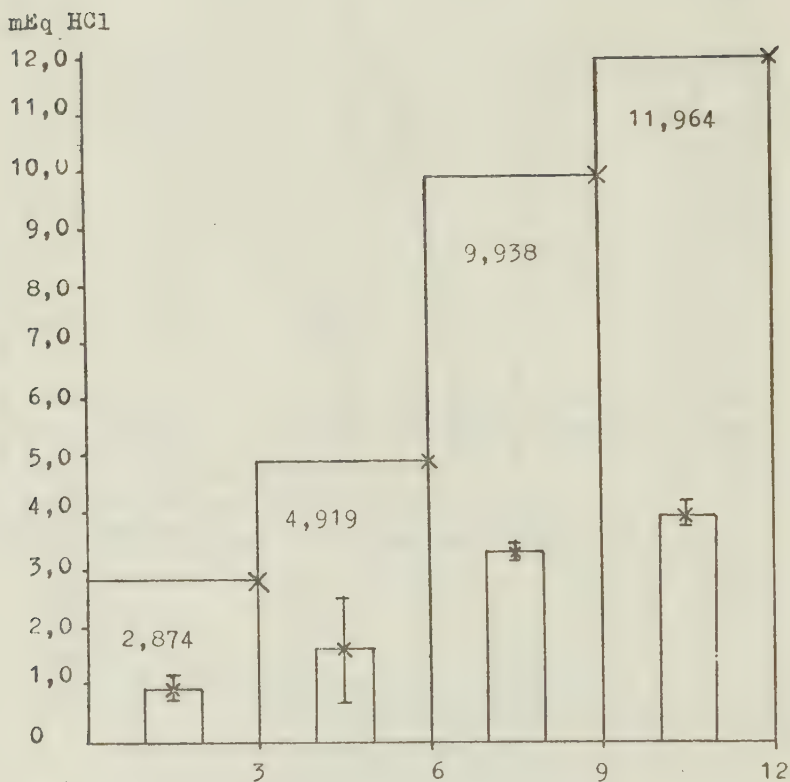


Abb. 5: halbstündlich sezernierte Säure mit Mittelwert der 30-Minuten-Sekretion und Varianz 30-Minuten-Perioden

- 0- 3 Stimulation mit 0,001 mg Gastrin/kg K.G.
- 3- 6 Stimulation mit 0,002 mg Gastrin/kg K.G.
- 6- 9 Stimulation mit 0,003 mg Gastrin/kg K.G.
- 9-12 Stimulation mit 0,004 mg Gastrin/kg K.G.

Abb. 6 und Abb. 7 zeigt die Gastrin-Dosis-Wirkungskurve bzw. die graphische Darstellung der 30-Minuten-Sekretion eines 54-jährigen Patienten mit 69 kg Körpergewicht. Die statistischen Daten vermittelt Tabelle III.

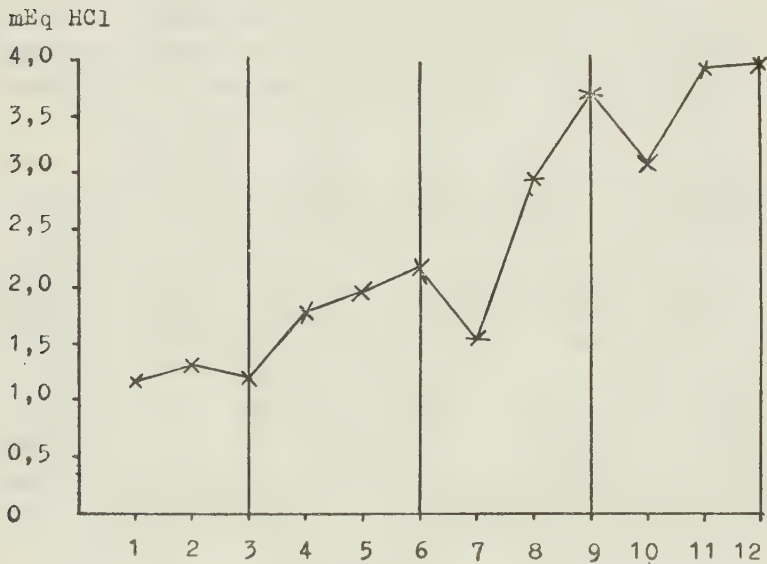


Abb. 6: Gastrin-Dosis-Wirkungskurve

0-12 stimulierte 10-Minuten-Perioden

0- 3 0,001 mg Gastrin/kg K.G.

3- 6 0,002 mg Gastrin/kg K.G.

6- 9 0,003 mg Gastrin/kg K.G.

9-12 0,004 mg Gastrin/kg K.G.

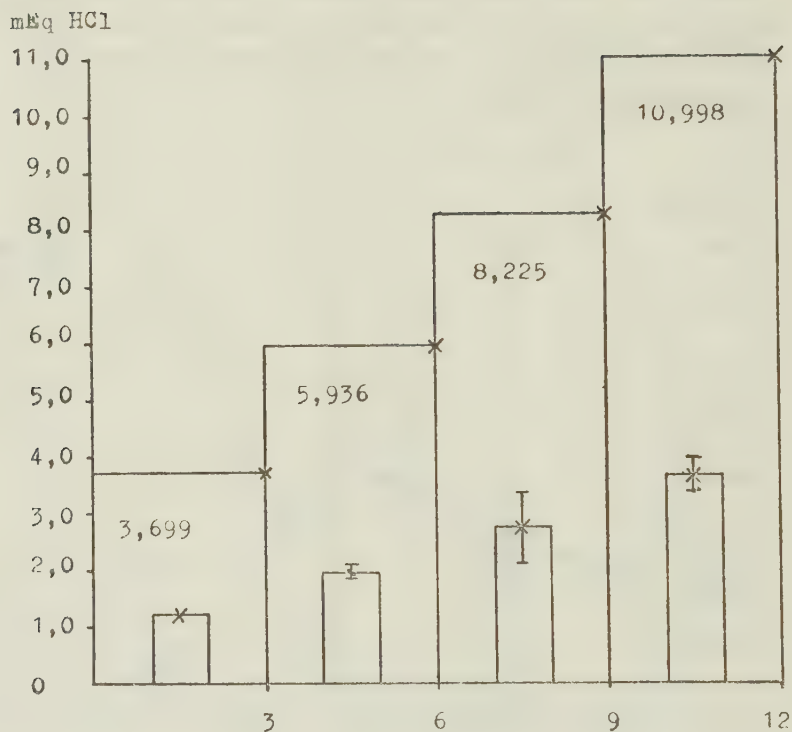


Abb. 7: halbstündlich sezernierte Säure mit Mittelwert der 30-Min.-Sekretion und Varianz 30-Minuten-Perioden

- 0- 3 Stimulation mit 0,001 mg Gastrin/kg K.G.
- 3- 6 Stimulation mit 0,002 mg Gastrin/kg K.G.
- 6- 9 Stimulation mit 0,003 mg Gastrin/kg K.G.
- 9-12 Stimulation mit 0,004 mg Gastrin/kg K.G.

Die statistische Auswertung unterscheidet sich hier wesentlich von der des Kollektivs. Im Student-Test wurde nicht die Säureproduktion während der 30-Minuten-Sekretionsperioden berechnet. Es wurde vielmehr für jedes Intervall ein Mittelwert gebildet, der aus den drei erfolgten Einzelmessungen entstanden ist, und in Abb. 5 und Abb. 7 markiert wurde. In den nachfolgenden Tabellen sind die erwähnten Mittelwerte als mittlere Säuremenge/10 Min. mit der entsprechenden Gastrindosis aufgeführt.

Tabelle II: Ergebnisse der 30-Minuten-Säuresekretion (Pat. ♂, 66 J., 66 kg K.G.)

Zeit (Min.)	Gastrin mg/kg	mittlere Säure/ 10 Min.+ Varianz	Anstieg der Säure in %	p
0- 30	0,001	0,958 $\pm$ 0,173	-----	-----
30- 60	0,002	1,640 $\pm$ 0,993	71,155	0,2
60- 90	0,003	3,313 $\pm$ 0,156	245,790	0,0002
90-120	0,004	3,988 $\pm$ 0,200	316,284	0,0001

Die ausgeschüttete Säure steigt in Abhängigkeit von der injizierten Gastrindosis stark an; bei der höchsten Gastrindosis wird eine Steigerung von 316,284 % erreicht. Bei der Gabe von 0,002 mg Gastrin ist eine deutliche Säurezunahme zu verzeichnen. Der Anstieg ist jedoch nicht signifikant, ($p = 0,2$), was hervorgerufen wird durch die in diesem Fall extrem große Standardabweichung (0,993). Die Ursache dafür ist in der zugehörigen Gastrindosis-Wirkungskurve Abb. 4 ersichtlich. Zwischen

der 30. und 60. Minute kommt es zu einem steilen Anstieg der Sekretion und sofort wieder zu einem ebenso steilen Abfall, was die hohe Varianz bedingt.

Das zweite Einzelbeispiel zeigt im Verlauf der Gastrin-Dosis-Wirkungskurve keine so ausgeprägten Schwankungen. Es ergibt sich daher in jedem Fall eine klare Signifikanz, die ihren niedrigsten Wert (0,0004) bei der höchsten Gastrindosis erreicht (s. Tab. III).

Tabelle III: Ergebnisse der 30-Minuten-Säuresekretion (Pat. ♂, 54 J., 69 kg K.G.)

Zeit (Min.)	Gastrin mg/kg	mittlere Säure/ 10 Min.+ Varianz	Anstieg der Säure in %	p
0- 30	0,001	1,233 $\pm$ 0,042	-----	-----
30- 60	0,002	1,979 $\pm$ 0,119	60,476	0,002
60- 90	0,003	2,742 $\pm$ 0,636	122,357	0,03
90-120	0,004	3,666 $\pm$ 0,275	197,324	0,0004

VII. Diskussion

Bislang gibt es nur wenige Wissenschaftler, die das Sekretionsverhalten des Magens nach Verabreichung steigender Gastrindosen getestet haben. In ihren Arbeiten ging es meistens darum, die Gastrindosis für die Auslösung des maximalen Sekretionsreizes zu bestimmen, zum anderen wurden

Vergleiche angestellt zwischen präoperativen und postoperativen Sekretionsergebnissen, um die Säurereduktion zu ermitteln. In der vorliegenden Arbeit wurde die Reaktion des postoperativen Magens untersucht (selektiv proximale Vagotomie + Pyloroplastik, Holle) nach Gabe von Humangastrin in verschiedener Dosierung.

Makhlouf (16, 17) führte Versuche durch, in welchen er die Abhängigkeit der Sekretion des menschlichen Magens von der wirksamen Gastrindosis demonstrierte. Er konnte zeigen, daß die maximale Gastrindosis bei intravenöser Einzelinjektion 0,002 mg/kg K.G. beträgt. Weitere Steigerung der Gastrindosis hatte keine entsprechenden Auswirkungen auf die Säureausschüttung.

In einem anderen Versuch untersuchte Makhlouf die Magensekretion an einem 84 kg schweren, gesunden männlichen Probanden. Dieser erhielt Gastrin II in verschiedener Dosierung für die Dauer von zwei Stunden intravenös injiziert. Das Ergebnis war ein deutlicher Anstieg der Sekretionswerte, jedoch lag die höchste zur Stimulation verwendete Gastrinmenge (67,17 µg/h) noch unter der präoperativen Maximaldosis.

Andersson und Grossman untersuchten die Säuresekretion des Hundemagens nach Gabe steigender Gastrindosen vor und nach vagaler Denervierung der Belegzellzone. In Analogie zu unseren Ergebnissen erhielten auch sie, abhängig von der jeweils injizierten Gastrinmenge, ansteigende Gastrin-Dosis-Wirkungskurven. Die postoperativen Sekretions-

werte lagen unter den präoperativen Ergebnissen bei gleichhoher Dosierung des Stimulans (6).

Konz und Mitarbeiter (15) testeten Ulcus-duodeni-Patienten präoperativ mit steigenden Dosen von Leucin-15-Humangastrin I (5). Die Dosis betrug 0,001 mg/kg/h, 0,002 mg/kg/h und 0,003 mg/kg/h. Es wurde kein signifikanter Säureanstieg nach den drei verschiedenen Dosierungen beobachtet. Mit der kleinsten Gastrindosis (0,001 mg/kg/h) war bereits die maximale Stimulation der Belegzellen erreicht. Dies gilt für die intravenöse Dauerstimulation, während für die intravenöse Einzelinjektion 0,002 mg/kg/h angegeben werden.

Weiterhin wurde in dieser Studie ein Vergleich angestellt zwischen präoperativ stimulierter Sekretion und Sekretion nach s.p.V. (Holle). Es ergab sich eine Säurereduktion von 84,5 %. Sowohl im präoperativen als auch im postoperativen Test erhielten die Patienten eine intravenöse Einzelinjektion von 0,002 mg/kg Gastrin (Leucin-15-Humangastrin I).

U. Baumgarten (2) beschreibt in ihrer Dissertation die Untersuchungsergebnisse von 17 Patienten mit Ulcus duodeni, die sie prä- und postoperativ (s.p.V., Holle) mit Leucin-15-Humangastrin I testete. Die Patienten erhielten eine intravenöse Dauerstimulation mit 0,002 mg/kg/h Gastrin prä- sowie postoperativ. In ihrer Versuchsreihe betrug die Reduktion der gastrinstimulierten Säuresekretion nach s.p.V. und Pyloroplastik 54,6 %.

Barabas et al. fanden nach trunkulärer Vagotomie eine Reduktion der mit einem Gemisch von Schweinegastrin I und II stimulierten Säuresekretion von 33 % (15), gegenüber einer Reduktion von 84,5 % (Konz) bzw. 54,6 % (Baumgarten) nach selektiver proximaler Vagotomie und Pyloroplastik (Holle) unter Verwendung von Leucin-15-Humangastrin I als Stimulans.

Die Erklärung für diesen eminenten Unterschied sieht Holle einmal in der Wahl der Operationsmethode begründet. Das Verfahren der selektiv proximalen Vagotomie ist eine wesentliche Verbesserung im Vergleich zur trunkulären Vagotomie: es werden nur die zum Fundus-Corpusgebiet ziehenden Vagusfasern denerviert, die vagalen Antrumäste, sowie Leber- und Pankreasinnervation bleiben erhalten, Stenosen werden durch Pyloroplastik beseitigt. Diese Technik garantiert die Elimination der vagusinduzierten Säurebildung in der cephalischen Phase; die unversehrte Antruminnervation in Kombination mit Pyloroplastik, welche dem Zweck normaler Passageverhältnisse dient, erhält die Magenmotilität und beläßt über die vagalen Antrumfasern die vagale Gastrinfreisetzung sowie die Gastrinliberation auf Grund nutritiver Reize in der gastrischen Phase.

Auch die zur Stimulation verwendete Substanz dürfte mit eine Rolle spielen bei der von Barabas beschriebenen 33 %igen Abnahme der Sekretion nach trunkulärer Vagotomie. Das von Konz und Baumgarten und auch in dieser Versuchsreihe gebrauchte

15-Leucin-Humangastrin I, nach einem neuen Syntheseweg von Wünsch und Deimer hergestellt, ist im Vergleich zum Schweinegastrin, das Barabas verwendete, ein wesentlich reineres, chemisch stabileres und biologisch aktiveres Produkt.

weiterhin nimmt Holle an, daß nach s.p.V. die präoperativ maximal wirksame Gastrindosis von 0,001 mg/kg/h postoperativ für eine maximale Stimulation der Belegzellen nicht mehr ausreicht; denn die Vaguswirkung besteht, wie eingangs schon ausführlich erläutert, aus drei Komponenten: Sensibilisierung der Belegzellen, Stimulation der Belegzellen in der cephalischen Phase (wird eliminiert) und vagaler Gastrinfreisetzung (bleibt infolge Antruminnervation erhalten). Die Ursache für diese erhebliche Säurereduktion liegt in einer Abnahme der Empfindlichkeit der Belegzelle für den Gastrinreiz, die nach s.p.V. fast dreimal so stark sein muß wie nach trunkulärer Vagotomie, aber auch nach dieser Operation auftritt.

Konturek gelang es nachzuweisen, daß nach trunkulärer Vagotomie durch Erhöhung der präoperativ maximal wirksamen Pentagastrindosis (Maximaldosis 0,006 mg/kg Pentagastrin i.m.) eine Steigerung der Sekretion zu erzielen ist, die nach genügend hoher Dosis von Tetrapeptid sogar die präoperativen Vergleichswerte wieder erreicht (15).

Die vorliegende Arbeit ist ein weiterer Beitrag, der die Theorie der Sensibilisierungsabnahme der Belegzelle gegenüber dem Gastrinreiz unterstützt.

Wir fanden bei den 12 untersuchten Patienten bei Steigerung der Gastrindosis bis zur vierfachen Menge der präoperativen Maximaldosis einen signifikanten Säureanstieg: bei 0,002 mg/kg/30 Min. einen Anstieg von 63,3 % ($p=0,09$), bei 0,003 mg/kg/30 Min. einen Anstieg von 95,5 % ($p=0,03$) und bei 0,004 mg/kg/30 Min. einen Anstieg von 103,6 % ($p=0,02$), jeweils im Vergleich zur halbstündlich sezernierten Säure bei Injektion von 0,001 mg/kg/30 Min. Präoperativ gelang die Auslösung einer Sekretionssteigerung durch Erhöhung der injizierten Gastrindosis nicht, sämtliche verfügbaren sekretorischen Reserven waren maximal aktiviert bei 0,001 mg/kg/h (Konz).

Die präoperativen Sekretionswerte des untersuchten Kollektivs liegen nicht vor. Vergleicht man die bei Gabe von 0,004 mg Gastrin erhaltene Säureausschüttung mit den präoperativen Sekretionswerten anderer Ulcus duodeni-Kollektive (Konz, Baumgarten), so zeigt sich, daß mit dieser Dosis der präoperative Wert noch nicht erreicht worden ist. Dazu müßte die zu injizierende Gastrinmenge weiter gesteigert werden; es wären excessiv hohe Gastrindosen erforderlich, die sicherlich die physiologische Gastrinkonzentration in der Belegzelle überschreiten würden, so daß, obwohl die Möglichkeit eines Anstiegs der Acidität aufgezeigt wurde, die präoperativen Hyperaciditätswerte unter physiologischen Bedingungen nicht erzielt werden können.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit klären:

nach selektiv proximaler Vagotomie kommt es zu einer erheblichen Abnahme der Empfindlichkeit der Belegzelle gegenüber dem hormonalen Stimulus. Zusammen mit der Ausschaltung der direkt-cephalischen Säurebildung, der Wiederherstellung normaler Passageverhältnisse und der ungestörten Motilität des Magens wirkt der Ausfall der Vagusimpulse, die normalerweise die Belegzelle gegenüber Gastrin sensibilisieren, der Entstehung eines Ulcusrecidivi entgegen.

VIII. Zusammenfassung

In der Einleitung wird ein Überblick über die Geschichte des Hormons Gastrin gegeben. Anschließend wird ausführlich die Physiologie der Magensekretion behandelt. Es folgt die Darstellung der Pathogenese des Ulcus duodeni, sowie die an der hiesigen Klinik geübte chirurgische Therapie (selektiv proximale Vagotomie + Pyloroplastik, Holle).

Zwölf Patienten wurden postoperativ mit steigenden Gastrindosen getestet. Jeder Patient erhielt eine intravenöse Dauerstimulation für die Dauer von zwei Stunden mit Leucin-15-Humangastrin I; 0-30. Minute 0,001 mg/kg, 30.-60. Minute 0,002 mg/kg, 60.-90. Minute 0,003 mg/kg und in der 90.-120. Minute 0,004 mg/kg. Es ergab sich ein signifikanter Säureanstieg im Vergleich zur präoperativ maximal wirksamen Gastrindosis (0,001 mg/kg/h).

Dieses Ergebnis macht deutlich, daß nach s.p.V. die Ansprechbarkeit der Belegzelle auf Gastrin

stark herabgesetzt ist. Selbst die höchste von uns getestete Gastrindosis von 0,004 mg erreichte die präoperativen Sekretionswerte nicht.

IX. Literaturverzeichnis

1. Aubrey, D.A., Forrest, A.P.M.:
"The Effect of Vagotomy on Human Gastric Secretion"
British J. Surg., 5 (1970)
2. Baumgarten, U.:
"Magensekretionsanalyse vor und nach proximaler Vagotomie an 20 Patienten"
Med. Dissertation, München
3. Behnke, H., Tietz, H.:
"Mathematik II"
Fischer-Lexikon, 334-340
4. Card, W.I., Marks, I.N.:
"The Relationship between the Acid Output of the Stomach following maximal Stimulation and the Parietal Cell Mass"
Clin. Sc. 19 (1960), 147-163
5. Deimer, K.H.:
"Eine neue Totalsynthese von Leucin-15-Human-gastrin I"
Dissertation, München 1970
6. Emas, S.:
"Vagal Influences on the Regulation of Gastric Secretion"
The Physiology of Gastric Secretion, 230-239
Universitetsforlaget, Oslo (1968)

7. Gregory, R.A.:
"Memorial Lecture: The Isolation and Chemistry
of Gastrin"
Gastroenterology (1966) 51, 953-959
8. Gregory, R.A.:
"The Intestinal Phase"
The Physiology of Gastric Secretion, 257-262
Universitetsforlaget, Oslo (1968)
9. Grossman, M.I.:
"Some Notes on the History of Gastrin"
Gastrin - Proceedings of a Conference, 1-6
London (1966)
10. Grossman, M.I.:
"The Gastric Phase of Gastric Secretion"
The Physiology of Gastric Secretion, 249-256
Universitetsforlaget, Oslo (1968)
11. Grossman, M.I.:
"Antral Gastric Inhibitory Mechanism"
The Physiology of Gastric Secretion, 352-355
Universitetsforlaget, Oslo (1968)
12. Holle, F.:
"Spezielle Magen Chirurgie"
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1968)
13. Holle, F.:
"Form- und funktionsgerechte Chirurgie des
Gastro-Duodenalulcus"
Ergebnisse der Chirurgie, Band 54
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1970)

14. Holle, F.:
"Die Entwicklung einer physiologischen Methode
für die Ulcus-Chirurgie"
Deutsche Medizinische Wochenschrift 19 (1972), 779-784
15. Konz, B., Holle, F., Wunsch, E., Kissler, K.,
Leimer, E.:
"Magensekretion nach Stimulation mit Leucin-15-
Humangastrin I"
Gastroenterologie 6 (1971), 413-419
16. Makhlof, M., Mc Manus, J.P.A., Card, W.I.:
" Dose-response Curves for the Effect of Gastrin II
on Acid Gastric Secretion in Man"
Gut (1964) 5, 379-384
17. Makhlof, M., Mc Manus, J.P.A., Card, W.I.:
"Action of Gastrin II on Gastric Secretion in Man"
Gastrin - Proceedings of a Conference, 139-170
18. Myren, J., Semb, L.S.:
"Relationship between the Number of Parietal
Cells and Gastric Secretion of Acid"
Physiology of Gastric Secretion, 159
Universitetsforlaget, Oslo (1968)
19. Olbe, L.:
" Vagal Release of Gastrin"
Gastrin - Proceedings of a Conference, 83-107
20. Olbe, L.:
"Interaction between Nervous and Humoral Stimuli
for Gastric Secretion"
Physiology of Gastric Secretion, 240-245
Universitetsforlaget, Oslo (1968)

21. Semb, L.S.:

"Responses to Gastrin in Man"

The Physiology of Gastric Secretion, 302-307

Universitetsforlaget, Oslo (1968)

22. Wörsching, I.:

"Die klinische Prüfung der Magensaftsekretion"

Dissertation, München 1971

Lebenslauf

Am 2. Januar 1949 wurde ich als erstes Kind des Versicherungskaufmannes Adolf Solzer und seiner Ehefrau, Erna, geb. Spahn, in Frankfurt/Main geboren. Nach 4 Volksschuljahren (1955-1959) kam ich auf das Gymnasium, wo ich 1967 das Abitur ablegte. Im Sommersemester 1968 begann ich an der Universität München mit dem Medizinstudium, das ich im Sommersemester 1974 mit dem medizinischen Staatsexamen abschloß. Seit dem 1.9.1974 arbeite ich als Medizinalassistentin an der Universitätsklinik Frankfurt/Main.

